Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. R. Degkwitz)

Verlauf, Ausgang und Systematik während der letzten 10 Jahre beobachteter Blutungsübel

(Haemophilie, Morbus maculosus Werlhof, Purpura rheumatica)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Hanseatischen Universität

Hamburg

Vorgelegt von

Ludwig Kissel

aus Oppenheim a. Rh.

1938

Druck: Buchdruckerei Emil Wild, Endingen am Kaiserstuhl

Berichterstatter: Prof. Dr. Degkwitz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Unter Blutungsübeln versteht man Konstitutionsanomalien, die anfallsweise aus äußeren Ursachen (Traumen, Infekte) oder aus inneren Gründen zu Blutungen aus Schleimhäuten und Wunden oder in die Haut in Schleimhäute und in Körperhöhlen führen.

Blutungsübel sind entweder vererbt oder konstitutionell bedingt. Mädchen werden mit Ausnahme der Haemophilie im allgemeinen etwas häufiger befallen als Knaben. Die Haemophilie tritt an das männliche Geschlecht gebunden und rezessiv auf. Weibliche Individuen funktionieren als Konduktorinnen.

Die Tabelle auf Seite 4 gibt ein Bild von der Art der Blutungsübel und ihrer Symptomenbilder.

Im folgenden wird über die in den letzten 10 Jahren (1926—1936) an der Hamburger Universitätsklinik aufgenommenen 22 Fälle von Blutungsübeln berichtet. Die Fälle werden in dieses Schema eingeordnet, der Verlauf und die Behandlung wird geschildert.

Die Kranken waren vorwiegend auf der Kinderklinik (Prof. Dr. R. Degkwitz) stationiert. Außerdem wurden mir freundlicherweise noch die Krankenblätter der I. Medizinischen Klinik (Prof. Berg) und der beiden Chirurgischen Kliniken (Prof. Konjetzny und Prof. Roedelius) für diese Arbeit überlassen.

Was das Geschlecht und Alter der verschiedenen Patienten betrifft, so sind hinsichtlich der drei Krankheitsgruppen Verschiedenheiten zu verzeichnen. Bei der Haemophilie mit 8 Fällen sind es nur männliche Patienten und bis auf 3 Erwachsene nur Knaben. Bei der Werlhofschen Erkrankung mit 12 Fällen ist das Verhältnis zwischen dem männlichen und dem weiblichen Geschlecht gleich. Bemerkenswert ist, daß das weibliche Geschlecht bedeutend jünger als das

	Haemophilie	Essent. Thrombopenie A. konstitutionell B. symptomatisch	Vasogene Purpura
Alter	Ganzes Kindesalter	Ganz. Kindesalter	Schulalter, Pubertät
Geschlecht	männlich	weibl.!, männl.	weibl.!, männl.
Heredität	+	+, −	0
Hautblutung	flächenhaft von Traumen abhängig	vorwieg. Sugilat. vorwieg. Petechien gr. n. Traumen, kl. unregelmäßig	Petechien Extrem. bevorzugt
Sichtbare Schleimhautblutungen	nach Traumen	häufig	selten
Darmblutungen	vor der Pubertät selten	+, −	häufig
Blutungen in Harnwege	vor der Pubertät selten	+, −	häufig
Gelenkblutung	pathognomon.	0	+
Blutungszeit	normal	verlängert	normal
Rumpel-Leede	0	+	0
Blutplättchen	normal	unter 30 000	normal
Gerinnungszeit	stark verlängert	normal	normal
Retraktion des Blutkuchens	schwach	aufgehoben	normal

männliche ist. Die Purpura rheumatica ist im ganzen nur mit 2 Fällen zu verzeichnen, einem älteren Patienten und einer kindlichen Patientin. Die Berufsschichten, aus denen die Patienten oder deren Eltern stammen, waren meist kleine Angestellte oder kleine Beamtenkreise. In zweiter Linie kamen die Kranken aus dem Kaufmannsberuf, während die Arbeiterklasse nur in 3 Fällen vertreten war.

Die Einweisungsdiagnose war bei der Haemophilie, da die Krankheit meist schon lange bekannt war, in $^2/_3$ der Fälle richtig gestellt. In den übrigen Fällen lautete die Diagnose auf Verletzungen und Blutungen. Die Werlhofpatienten wurden nie mit der richtigen Diagnose überwiesen. Nasen- und Zahnfleischblutungen, Purpura und Bluterkrankungen waren die Einweisungsdiagnosen. Ebenso wurden die Purpura rheumatica-Fälle nur als Rheuma und Purpura eingewiesen.

Jahreszeitliche Schwankungen in Bezug auf starke Blutungen ließen sich bei der Haemophilie feststellen. Von den 12 Klinikaufnahmen waren nie solche in den Monaten März bis Anfang August. Stark bevorzugt war dagegen die Zeit von Mitte August bis Ende Oktober mit 9 Aufnahmen. Die 3 übrigen Fälle verteilten sich auf die Monate Dezember und Februar. Bei den anderen haemorrhagischen Diathesen haben sich jahreszeitliche Verteilungen nicht ermitteln lassen.

Tabelle über jahreszeitliches Auftreten der drei Blutungsübel und dadurch bedingte Klinikaufnahme

	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
Haemophilie		♂♂						♂♂	♂♂♂	♂♂♂♂		♂
Werlhof		♀	♀	♀♂	♀♀	♂♂	♂	♂	♀		♂	
Purpura rheumatica								♂				♀

Die Haemophilie

In den letzten 10 Jahren wurden in der Klinik 12 Fälle von Haemophilie beobachtet. Allerdings handelt es sich nicht um 12 verschiedene Patienten, sondern ein Junge war innerhalb von 6 Jahren 5 mal wegen nichtsistierender Blutungen zur Aufnahme gekommen.

Bei Durchsicht der Familienanamnesen war, wenn man von 8 Patienten ausgeht, bei 5 der Kranken eindeutige Erblichkeit zu ersehen. Bei den 3 weiteren Patienten ist in dem einen Fall die Mutter des Jungen unbekannter Herkunft und muß wohl als Konduktorin betrachtet werden. Von den 2 anderen Patienten ist einmal die Anamnese unvollkommen und das andere Mal ganz ohne Befund. Es wäre anzunehmen, daß es sich bei letzterem Patienten, sofern seine Angaben auf Richtigkeit beruhen, um die ganz seltene Form der sporadischen Haemophilie handelt, die manifest bleibt und auch weiter vererbt wird.

Die Kranken stehen mit 3 Ausnahmen, einem 24 jährigen, einem 33 jährigen und einem 50 jährigen Patienten, sonst im Kindes- oder Schulkindalter.

Die ersten pathologischen Blutungen überhaupt traten bei den Kranken ausschließlich schon in den ersten Lebensjahren auf. Latent blieb die Erkrankung durchweg bis zur Zeit des Zahndurchbruches, wo bei 4 Patienten die ersten Blutungen einsetzten. Später folgten dann sich öfters wiederholende Blutungen, besonders aus dem Zahnfleisch und aus der Nasenschleimhaut. Im weiteren Verlauf waren dann bei den Blutern besonders die Gelenke und die Haut von Haemorrhagien erfaßt. Die häufigen Gelenkblutungen, wobei das Kniegelenk, das Ellenbogengelenk und das Fußgelenk wechselnd bevorzugt waren, und in einem Fall auch Muskelblutungen machten beträchtliche Schmerzen. Die Gelenke, von denen höchstens 2 zur gleichen Zeit befallen waren, waren dabei immer aufgetrieben, und die Blutergüsse wurden nur langsam resorbiert. Sekundäre Infektionen der Gelenkhöhlen waren nie eingetreten. Teilweise Versteifungen durch Kapselschrumpfungen traten bei einem älteren Patienten auf. Abgesehen von den meist traumatisch ausgelösten Blutungen traten solche, wenn auch seltener und in kleinerem Ausmaße, auch spontan auf. Die 3 Patienten im fortgeschrittenen Alter waren in ihrer Kindheit nur wenig von Blutungen befallen. Auch in der Pubertät traten

trotz bestehender pathologischer Blutungsneigung verhältnismäßig nur leichtere Blutungen auf. Erst Jahre nach der Pubertät, wo sonst die Blutungen im allgemeinen nachlassen, machten sich dann bei ihnen große, schwerstillbare Haemorrhagien bemerkbar, die sich bei 2 jener Patienten besonders auf den Magen-Darmtrakt und auf die Harnwege lokalisierten. Auch 2 Knaben wurden früher einmal im Alter von 1 und 7 Jahren von Magen-Darm- und Nierenblutungen befallen, die allerdings hier keine großen Ausmaße annahmen.

Die 12 zur Klinikbehandlung aufgenommenen Fälle möchte ich in 2 Gruppen einteilen und zwar:

1. in solche, die nur wegen der haemophilen Blutungen und zur Zahnextraktion eingewiesen wurden,
2. in die Fälle mit Komplikationen.

Da den Patienten, ihren Eltern oder dem behandelnden Hausarzt das Krankheitsbild bekannt war, ist der Allgemeinzustand, in dem die Kranken zur Aufnahme kamen, von den vier komplizierten Fällen abgesehen, verhältnismäßig gut gewesen.

Die Lokalisation der Haemorrhagien war bei der Aufnahme bei den unkomplizierten Fällen besonders auf die Schleimhäute, die großen Gelenke und unter die Haut beschränkt. Besonders die Mundschleimhaut blutete stark an den cariösen Zähnen, die überhaupt öfters Anlaß zu Blutungen gaben. Von den großen Gelenken waren das Knie- und das Sprunggelenk bevorzugt. Die Gelenke waren aufgetrieben und bei eingeschränkter Bewegung schmerzhaft. Vergesellschaftet mit den Hauptblutaustrittsstellen waren in fast allen Fällen kleinere bis kleinhandtellergroße, flächenhafte Haematome in der Subcutis.

Die allgemeinen Untersuchungsbefunde waren bis auf die stark cariösen Zähne ausnahmslos ohne Besonderheiten. Auch bei der Kontrolle des Blutverlustes durch Erythrozytenzählung und Hämoglobinbestimmung zeigte sich, daß die roten Blutkörperchen nicht sehr erheblich gesunken waren. Die Werte schwankten zwischen 3,1 und 4,9 Mille. Leichte Formen von Anisozytose, Poikilozytose und Polychromasie wurden gefunden. Der Bluthämoglobingehalt war mit 60—80 % (Sahli) verhältnismäßig auf guter Höhe. Die Leukozyten waren regelmäßig an der oberen Grenze der Norm oder leicht vermehrt. Die Thrombozytenzahl lag bis auf 1 Fall mit 400 000 fast normal bei 250—290 000.

Als Hauptcharakteristikum des haemophilen Blutes war jedes Mal die verminderte Blutgerinnung mehr oder minder stark ausgeprägt. Bei der Bestimmung am ersten oder zweiten Tage des Klinikaufenthaltes vergingen bis zur Fibrinbildung in den verschiedensten Fällen durchschnittlich 7—18 Minuten (normal 4—5 Minuten). Beendet war die Gerinnung oft erst nach Stunden. Entsprechend den höheren Gerinnungszeiten waren die Blutungen stärker und schwerer stillbar.

Auch die Blutungszeiten, die nach Duke an der Einstichstelle normalerweise 2—3 Min. betragen, waren allgemein etwas verlängert. Sie betrugen, obwohl es nicht zum Bilde der Haemophilie gehört, hier 4—8 Min. Bei einem Patienten blutete 2 mal die Einstichstelle am Ohrläppchen und 1 mal eine Venenpunktion stark nach.

Die Blutcalziumbestimmung war bis auf 2 Ausnahmen mit gesteigerten Werten von 21,3 und 14,7 mg% normal. Das Rumpel-Leedesche Stauungsphänomen, das in 5 Fällen geprüft wurde, fiel immer negativ aus. Die Retraktion des Blutkuchens wurde in keinem der Fälle kontrolliert.

Im Verlauf des Klinikaufenthaltes, der sich bei den unkomplizierten Fällen auf 2—7 Wochen erstreckte, zeigte sich, daß trotz sofort einsetzender örtlicher wie allgemeiner Therapie die Haemorrhagien nicht sogleich zum Stehen kamen. Am hartnäckigsten verhielten sich die Zahnfleischblutungen, die besonders auf die lokale Therapie schwer ansprachen. Sofortiges Sistieren der Blutungen, von kurzfristigen abgesehen, war erst nach öfterer Applikation der Medikamente zu erzielen. Hingegen traten in der Mehrzahl der Fälle neue kleinere Blutungen auf. Diese sich ab und zu immer wieder zeigenden Haemorrhagien, besonders auch in den Gelenken und in der Subcutis, sind die Hauptursache für die teilweise lange Klinikbehandlung. Die Resorption der Haematome und Blutergüsse ging im allgemeinen langsam vonstatten.

Die Blutungszeiten haben bei einem Patienten, bei dem die Kontrolle innerhalb der siebenwöchigen Behandlung laufend durchgeführt wurde, von 14½ Min. fast gleichmäßig bis auf 1½ Min. abgenommen. Gleichzeitig war die Blutungszeit von 6 auf 2 Min. und der gesteigerte Blutcalziumgehalt von 14,7 mg auf 11 mg gesunken. Trotzdem waren aber während der Behandlungszeit noch kleinere Blutungen aufgetreten. Bei den übrigen Patienten wurden die Ge-

rinnungszeiten, Blutungszeiten und Calziumwerte nicht laufend weiterkontrolliert. Der Bluthämoglobingehalt stieg bis zum Ende der Behandlungsdauer in allen Fällen auf 80 bis 90 % an.

Die Temperaturen waren in den Tagen der Resorption von größeren Haematomen und Blutergüssen auf 37—38° angestiegen und kehrten dann wieder zur Norm zurück. Gewichtszunahme von 0,5—3 kg ist bei allen Fällen zu verzeichnen gewesen.

Bei der Entlassung fühlten sich die Patienten wohl und frei von Haematomen und sonstigen Blutungen. Da eine ätiologische Therapie heute noch nicht möglich ist, wurden die Haemophilen alle als ungeheilt entlassen.

Bei den 4 Patienten mit Komplikationen waren die Krankheitsbilder durch die sekundären Ereignisse so beeinträchtigt, daß jede Hilfe, die die Klinikbehandlung bringen konnte, in 3 Fällen zu spät kam. Obwohl die vier Patienten an der gleichen Grundkrankheit litten, war der Verlauf durch die verschiedenen Komplikationen so ungleich, daß ich den Ausgang kurz einzeln schildern will.

So war bei einem 1½ jährigen Kinde einer Bluterfamilie nach einem starken Blutverlust infolge einer Mundverletzung und großer Hautblutungen das Hämoglobin auf 25 % bei der Aufnahme gesunken. Durch Varizellen, Keuchhusten und Bronchopneumonie wurde das Bild dann so verschlechtert, daß der tödliche Ausgang nicht zu verhindern war. Die Blutungszeit betrug 7 Min., während die Blutgerinnung erst nach 36 Min. einsetzte und nach 3¾ Stunden beendet war. Die Leukozyten betrugen 18 000, die Erythrozyten 3,2 Mill. Erst nach 6 Tagen konnten die Blutungen, nachdem die lokalen Mittel versagt hatten, durch Injektionen von 70 ccm Blut in die Glutei zum Stehen gebracht werden. Obwohl nun das Hämoglobin auf 50 % anstieg und die Blutungen standen, kam das Kind in einem Hustenanfall nach siebenwöchiger Klinikbehandlung ad exitum.

Einen ganz schnellen Verlauf, der ad exitum führte, nahm folgender Fall: Der 33 jährige Patient hatte das Leiden auch ererbt, war aber bisher von Blutungen wenig heimgesucht. Plötzlich wurde er von einer Duodenalulcusblutung, wie die spätere Sektion ergab, überrascht und in anämischem Zustand mit 40 % Hämoglobin zur Klinik gebracht. Das rote und weiße Blutbild war stark vermindert, die Thrombozyten betrugen nur noch 132 000. Trotz aus-

giebiger Bluttransfusion, Herz- und Kreislaufmitteln war eine Rettung nicht mehr möglich.

Ebenso kam ein 50jähriger Patient, der seit 10 Jahren an schweren Gelenk-, Muskel- und Nierenblutungen litt, nach 5tägigem Klinikaufenthalt ad exitum. Anamnestisch waren bei ihm keine genauen Anhaltspunkte zu ermitteln. Vor Jahren traten bei ihm besonders starke Gelenk- und Muskelblutungen an den unteren Extremitäten auf, die äußerst schmerzhaft waren und nur durch hohe Morphiumgaben unterdrückt werden konnten. Nach vorübergehender Besserung durch eine Nateina-Kur traten dann 2 Jahre vor dem Exitus die alten Blutungen wieder auf. Abermals wurden hohe Morphiumdosen gegeben, die zur Sucht und zu starkem Verfall des Patienten führten. Die vorgenommene Blutuntersuchung nach der Einlieferung brachte nach 20 Min. noch keine Gerinnung. Die Erythrozyten zählten 3,1 Mill., während die Thrombozyten auf 90 000 gesunken waren. Infolge allgemeiner Schwäche und Marasmus trat dann der Tod ein.

Ein weiterer interessanter Fall jener Gruppe ist ein 12jähriger Junge. Von seinem 1. Lebensjahr an litt er an unregelmäßig auftretenden Magen-Darm-, Nieren- und Gelenkblutungen. 2 Jahre vor seiner Klinikaufnahme stellten sich nächtliche, immer stärker werdende epileptiforme Krampfanfälle ein. Anamnestisch war, da die Mutter unbekannter Herkunft, eine Klärung nicht möglich. Eine draußen vorgenommene Nateina-Kur über 4 Wochen brachte für diese Zeit Milderung der Blutungen und der Anfälle. Die epileptiformen Krämpfe können, da das Kind mit der Zange entwickelt wurde, Folgen des Geburtstraumas sein oder aber sie sind die Folge von haemophilen Blutungen in die Hirnsubstanz. Eine endgültige Klärung war auch in der Klinik nicht möglich. Bei der Blutuntersuchung war als einzige pathologische Veränderung eine verlängerte Gerinnungszeit von 10—18 Min. festzustellen. Das Ende der Gerinnung trat erst nach 75—95 Min. ein. Nach siebenwöchiger Beobachtung und Behandlung der Blutergüsse in Hand- und Kniegelenk wurde der Junge als ungeheilt entlassen.

Therapeutisch haben sich bei der Haemophilie verschiedene Maßnahmen als mildernd und helfend erwiesen. Wenn auch von den lokal angewandten Mitteln keines sich als sicher und verläßlich zeigte, so konnten doch bei längeren Applikationen und Bettruhe Erfolge erzielt werden. Bei

den Schleimhautblutungen kamen insbesondere Tampons, die mit Adrenalin und Stryphnon getränkt waren, zur Anwendung. Kleinere Blutungen konnten wohl zum endgültigen Stehen gebracht werden. Bei den stärkeren Blutungen war nur in 2 Fällen eine sofortige und dauernde Blutstillung möglich.

Die Gelenkschwellungen und Haematome im Unterhautzellgewebe sprachen gut auf feuchte Verbände, Chloroformverbände, Wattepackungen, Wärme und leichte Massage an. Röntgenologisch waren keine pathologischen Veränderungen an den Gelenkflächen festzustellen. Die Funktion war nach der Resorption nicht beeinträchtigt.

Mehr allgemein wirkende Medikamente wie Gelatine (per oral), Aqua dest. i. v., Di.-Rinderserum und Stryphnon sowie Kalksalze i. v. haben zu keinem eindeutigen Erfolg geführt. Auch die Thrombokinase enthaltenden Präparate Clauden (Lungenextrakt) und Koagulen (aus Thrombozyten) wirkten weder i. v. noch i. m. sicher.

Dagegen zeigte sich bei einem Jungen mit Haematomen und Gelenkblutungen, der nur mit dem Präparat A. T. 10 (Calcinosefaktor des bestrahlten Ergostearins) behandelt wurde, und bei dem, wie oben schon angeführt, die Blutungszeiten, die Blutgerinnungszeiten und sogar die gesteigerten Blutcalciumwerte zur Norm zurückkehrten, daß das Präparat zwar auf die Entstehung neuer Blutungen anfänglich keinen entscheidenden Einfluß hatte, die Resorption aber auffallend rasch und ohne störende Allgemeinreaktionen verlief.

Seit einigen Jahren hat das spanische Präparat Nateina, das die pflanzlichen Vitamine A. B. C. und D., Calziumphosphat und Milchzucker enthält, großen Eingang gefunden. Auch bei 5 dieser Fälle kam es ausgiebig zur Anwendung und stand im Mittelpunkt der Behandlung. Von den komplizierten Fällen hatten 2 Patienten draußen schon eine Nateina-Kur durchgemacht. Die Dauer der Darreichung in der Klinik betrug 14 Tage bis meist 4 Wochen mit 16—25 Tabletten pro die. Eine bessernde Wirkung des Präparates auf die verlängerten Blutgerinnungszeiten konnte nicht festgestellt werden. Dagegen ist nach längerer Darreichung eine günstige Beeinflussung der Blutungsneigungen, die seltener wurden, erzielt worden. Auch die Resorption der Blutergüsse und Haematome verlief schneller und mit weniger Allgemeinstörungen.

Die einzige und beste Möglichkeit, dem kranken Organismus die nötigen arteigenen Gerinnungsstoffe direkt zuzuführen, gewährleistet nur die Bluttransfusion. Bei den 8 unkomplizierten Fällen war die Uebertragung zur Stillung von Zahnfleischblutungen in 3 Fällen und jedesmal bei demselben Jungen von Nöten. Einmal wurden dem Jungen bei Angina und Temperatur bis 38° am Tage vor einer Zahnextraktion 250 ccm i. v. ohne Erfolg gespendet. Erst mit Hilfe von Claudentampons konnte die Blutung nach 2 Tagen endgültig gestillt werden. Ganz evident war dagegen die Wirkung der Bluttransfusion beim 2. und 3. Mal bei dem Jungen (ohne Angina). Ebenfalls nach Zahnextraktion konnten die Blutungen durch die lokalen Tamponaden nicht angehalten werden. Einmal gelang es dann, mit nur 15 ccm Blut i. v. ein schlagartiges Sistieren der Blutungen zu erreichen, während bei dem anderen Mal 20 ccm Blut intragluteal bis zum nächsten Tag denselben Effekt brachten. Neue Blutungen sind in den nachfolgenden Tagen und Wochen nicht mehr aufgetreten.

Solche kleine Bluttransfusionen oder Injektionen sind, wie die beiden Fälle sehr gut zeigten, bei Patienten im guten Allgemeinzustand sehr empfehlenswert und von evidentem Erfolg. Dagegen bewiesen die beiden komplizierten Fälle und der Junge mit Angina, daß selbst ausgiebige Transfusionen bei schlechtem Allgemeinzustand und bei Infektionskrankheiten, auch wenn sie mehrmals vorgenommen werden, nur von zweifelhafter Wirkung sind.

Der Morbus maculosus Werlhofii

(Essentielle Thrombopenie)

Grundsätzlich ist zu unterscheiden zwischen essentieller und symptomatischer Thrombopenie. Letztere, wovon in den letzten 10 Jahren in der Klinik keine klaren Fälle länger beobachtet wurden, wird erst sekundär durch Infektionskrankheiten und andere toxische Erkrankungen hervorgerufen.

Die Hautblutungen treten bei der essentiellen Thrombopenie polymorph ohne Symmetrie als Petechien und Suggilationen auf. Bevorzugte Lokalisationen fehlen. Gleichzeitig mit den Hautblutungen oder auch selbständig treten Schleimhautblutungen auf, während die Gelenke beim Werlhof nur ganz selten befallen werden.

In den letzten 10 Jahren (1926—36) kamen zur Klinikaufnahme 12 Patienten und Patientinnen, bei denen die Diagnose Werlhofsche Erkrankung gesichert wurde. Ein zahlenmäßiger Unterschied zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht war hier nicht festzustellen. Bemerkenswert ist nur, daß die Patientinnen bedeutend jünger als die Patienten waren. Während es dort bis auf eine 30- und eine 44 jährige Patientin nur Mädchen im Alter von 6—11 Jahren waren, lag das Alter der Männer zwischen 48 und 57 Jahren. Jahreszeitliche Schwankungen, wie sie bei der Haemophilie zu finden waren, ließen sich bei dem Werlhof nicht feststellen.

Aus den Familienanamnesen waren bis auf 1 Patientin, deren Mutter und Bruder öfters an Nasenbluten leiden, sonst keine Anhaltspunkte über familiäres oder erbliches Vorkommen zu entnehmen. Die Anamnese der Patienten ist nicht vielsagend gewesen. Uebereinstimmende Manifestationen fehlten. Meist war die Erkrankung latent. In 2 Fällen wurden große operative Eingriffe ohne auffällige Nachblutungen gut überstanden. Eine Ausnahme in dieser Reihe bildet die Patientin mit positiver Familienanamnese. Gleich nach der Geburt und im Kindesalter traten bei ihr starke Schleimhautblutungen auf. Weiter wurden bei ihr früher oft Gelenkblutungen, die bei Werlhof sehr selten sind, sowie subperiostale Haematome beobachtet. Die Menses sind immer sehr stark, während die Schleimhautblutungen in den letzten 10 Jahren nachlassen.

Bei der Klinikaufnahme der Werlhofpatienten, die wegen starker Blutungen, insbesondere an den Schleimhäuten und der Haut notwendig wurde, war der Allgemeinzustand der Kranken bis auf 2 stark ausgeblutete Patienten gut. Die Milz war in keinem Fall vergrößert. In 2 Fällen bestanden leichte Anginen und Erkältungen und 1 Mal eine Pyelitis, die als auslösende Faktoren angesehen werden können. Die Zähne waren genau wie bei den Haemophilen meist sehr stark cariös.

Petechien waren nur bei der Hälfte der Fälle und zwar wahllos über den ganzen Körper verbreitet in Erscheinung getreten. Kleinere bis handtellergroße Sugillationen waren ebenfalls unsymmetrisch nach Traumen und auch spontan aufgetreten. Gleichzeitig oder auch zeitlich etwas verschieden mit der Hautpurpura erschienen bis auf 3 Fälle bei den übrigen 9 Erkrankten Schleimhautblutungen, die wieder in

3 Fällen ganz das Krankheitsbild beherrschten (Pseudohaemophile Form). Im Gegensatz zu den haemophilen Schleimhautblutungen, die das Zahnfleisch bevorzugten, blutete es hier vorwiegend aus der Nasenschleimhaut (Locus Kieselbachii). Erst in zweiter Linie war das sonst unveränderte Zahnfleisch von Haemorrhagien betroffen. Darm- und Nierenblutungen hatten 2 Patienten aufzuweisen, während Gelenkblutungen in der Klinik nicht festgestellt werden konnten. Die Temperaturen waren teils durch leichte Anginen auf 38° erhöht.

Die Blutuntersuchung ergab teils ganz übereinstimmende Resultate. Der Bluthämoglobingehalt war mit Ausnahme von 2 stark anämischen Patienten mit 15 und 37 % Hämoglobin, sonst mit 60—80 % nicht wesentlich erniedrigt. Auch die Erythrozyten- und Leukozytenzählungen brachten, von den beiden stark ausgebluteten Patienten und den Anginafällen abgesehen, keine abnorm veränderten Werte.

In der Blutzusammensetzung ist allein der Thrombozytengehalt pathologisch verändert gewesen. Die Blutplättchen schwankten zwischen 25 000 und 90 000. Je tiefer die Zahl der Thrombozyten gesunken war, desto deutlicher manifestierten sich, wie 4 Patienten mit 25 000 bis 40 000 Thrombozyten zeigten, die Blutungen an den Schleimhäuten der Nase und des Zahnfleisches.

Die Blutungszeit nach D u k e (normal 2—3 Min.) war sehr stark bei den 3 anämischen Patienten mit 19, 20 und 73 Min. verlängert, während sie bei den übrigen Patienten durchschnittlich auf 4—10 Min. erhöht war. Eine Gesetzmäßigkeit, bei der mit fallender Thrombozytenzahl die Blutungszeiten sich entsprechend verlängern, war, obwohl einige Fälle darauf hindeuteten, nicht eindeutig zu erhalten.

Die Retraktion des Blutkuchens, die nur in einem Falle und da 2 Mal geprüft wurde, war trotz erhöhter Blutungszeit von 19 Min. negativ. Die Blutgerinnungszeit war in 9 Fällen, wie zu erwarten, normal. In 3 Fällen mit sehr niedrigen Thrombozytenzahlen dagegen schwankte sie zwischen 10 und 30 Min.

Der Rumpel-Leedesche Stauungsversuch wurde bei vier Patienten geprüft und war aber nur bei der Hälfte, obwohl einmal nur 25 000 Thrombozyten gezählt wurden, positiv.

Der Klinikaufenthalt belief sich, mit Ausnahme von drei Patienten mit 7—9 Wochen, durchschnittlich auf 2—5 Wochen. Die Schleimhautblutungen waren bei dem weiblichen Ge-

schlecht stärker ausgeprägt und hartnäckiger als bei dem männlichen. Sonst bestanden im weiteren Verlauf der Erkrankung keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern. Bei 5 Fällen haben sich auch während der ersten Hälfte der Krankenhausbehandlung noch neue Blutungen, besonders an den Schleimhäuten, gezeigt. Zu dieser Gruppe gehören auch die 2 Patienten mit 7- und 9-wöchiger Klinikbehandlung. So traten bei einem 11-jährigen Mädchen mit Angina nach leichten Traumen trotz 2maliger Bluttransfusion immer noch Nasen- und Zahnfleischblutungen wie auch 1 Mal eine Nierenblutung auf. Nachdem die Angina und das Fieber zurückgegangen waren, sistierten dann auch die Haemorrhagien. Bei dem 2. Kranken, einem 57jährigen Manne, wurde das Bild durch starke Haematurie, Magen-Darmblutungen und noch dazu kommende Bronchopneumonie so verschlechtert, daß trotz 2-maliger ausgiebiger Bluttransfusion der Kranke nicht gerettet werden konnte. Eine Pyelitis mit Temperaturen bis 38° verschuldete in erster Linie das Versagen der Therapie und wurde so sekundär die Ursache für den tödlichen Ausgang.

Bei den übrigen Fällen waren keine neuen Blutungen während des Verweilens in der Klinik und unter der Therapie aufgetreten. Bei der regelmäßigen Thrombozytenkontrolle, die bei 6 Fällen durchgeführt wurde, haben sich stark schwankende Werte ergeben. Die Anfangswerte waren bis zur Entlassung nach Hause alle angestiegen und betrugen 75—300 000. Jedoch erfolgte der Anstieg nicht gleichmäßig. Selbst unabhängig von Blutungen waren die Mittelwerte teils höher als die Endwerte und teils niedriger als die Anfangswerte.

Die Blutungs- und Gerinnungszeiten wurden nicht weiter durchkontrolliert. Der Bluthämoglobingehalt, soweit er stark vermindert war, ist nach Sistieren der Blutungen wieder zur Norm zurückgekehrt. Bei der Entlassung fühlten sich die Patienten wohl und ohne Beschwerden. Gute Gewichtszunahme lag in allen Fällen vor.

Die Behandlung der Werlhof-Kranken hat lokale Maßnahmen zur Beherrschung der Schleimhautblutungen teils vermissen lassen. Adrenalin und Stryphnon-Tampons sowie Gurgeln mit Wasserstoffsuperoxyd und Wittmaacksche Nasensalbe wurden theurapeutisch gebraucht. Die Haematome wurden mit Wattepackungen und Wärme behandelt. Als allgemeine Therapeutica, von denen man sich eine gefäß-

dichtende Wirkung verspricht, wurden Kalkpräparate wie Calc. chlorat., Calc. Sandoz und Calc. lakt. bei der Hälfte der Erkrankten teils über einige Tage teils bis 4 Wochen gegeben. Eine 2prozentige Claudenlösung subkutan blieb 2 Mal erfolglos.

Von der Vitaminbehandlung wurde auch hier bei vier Werlhof-Patienten Gebrauch gemacht. Einmal wurde über 3 Wochen das Vitamin D als Vigantol (3 mal 25 Tr. pro die) bei einem älteren Patienten ohne Schleimhautblutungen gegeben. Die Resorption der Haematome war gut und neue Blutungen traten nicht mehr auf. Von dem Vitaminpräparat Nateina war trotz monatelanger Gaben bei 2 Patienten keine bessernde Wirkung bei dem Morbus maculosus Werlhofii zu verzeichnen.

Zur Anregung der Blutbildung und insbesondere zur Thrombozytenneubildung wurden bei 5 Patienten Eisenpräparate als Pill. ferr. reduct., Leber gebraten oder Präparate wie Hepatrat und Alcopon gegeben. Außerdem wurde Arsen in 2 Fällen als Arsenik und Fowlersche Lösung gegeben. Der eine Fall sprach sehr gut auf die 14tägige Arsentherapie an. Die Haut- und Schleimhautblutungen standen, die Resorption der Haematome war gut und die Thrombozyten stiegen von 25 000 auf 210 000. Bei dem anderen Fall mußte die Arsentherapie, die erst 3 Tage im Gang war, leider durch eine notwendige Bluttransfusion unterbrochen werden. Es wäre interessant gewesen, ob sich das Arsen auch in diesem Falle so gut bewährt hätte.

Bei einer Di.-Serum-Therapie (insgesamt 8200 E.), kombiniert mit Eisen- und Hepatrat-Dosen, war der Erfolg der ganzen Therapie, da immer noch neuere kleine Blutungen auftraten, wenig versprechend.

Genau wie bei der Haemophilie ist auch hier die Bluttransfusion, die in 4 Fällen von Nöten war, das beste blutstillende Mittel. Die fehlenden Thrombozyten werden durch sie zugeführt, die Gefässe werden aufgefüllt und das Knochenmark erhält einen starken Reiz zur Blutneubildung. Bei 2 Männern, die sehr ausgeblutet waren, wurden wegen des geringen Hämoglobingehaltes von 15 und 33 % ausgiebige Transfusionen von 450 ccm vorgenommen. Während bei dem einen Patienten mit 15 % Hämoglobin die Blutungen standen und er gegen ärztlichen Rat schon nach 14 Tagen die Klinik verließ, war bei dem anderen Patienten, da Fieber und eine Pyelitis noch dabei waren, ein Sistieren der Haut-

und Schleimhautblutungen trotz einer zweiten Transfusion von 515 ccm nicht zu erreichen. Eine weitere Verschlechterung durch eine auftretende Bronchopneumonie hat dann bei einem Hämoglobingehalt von 32 % zum Tode geführt.

Bei den beiden kleinen Patientinnen wurden einmal bei Versagen der lokalen Blutstillung bei 24 000 Thrombozyten durch 30 ccm Blut i. v. und 50 ccm intragluteal die Blutungen sofort und auch für den weiteren Klinikverlauf endgültig zum Stehen gebracht. Die Thrombozyten stiegen dann auf 200 000 an. Bei der 2. Patientin mit Angina und Temperatur traten trotz mehrerer kleiner Bluttransfusionen und Injektionen immer wieder Nasenbluten nach leichten Traumen auf. Erst eine Bluttransfusion von 550 ccm und die zur Norm zurückgekehrte Temperatur brachten die Blutungen endgültig zum Stehen. Die Thrombozyten stiegen auch hier von 90 000 bis auf 360 000.

Genau wie bei der Haemophilie zeigte sich auch bei den Werlhof-Kranken, daß Bluttransfusionen nur dann sofortige Wirkung und sogar mit kleinen Blutmengen haben, wenn der Organismus nicht noch sekundär durch Infektionskrankheiten beeinträchtigt ist. Stark reduzierter Allgemeinzustand mit irgend einer auch leichteren Infektionskrankheit lassen die Prognose immer ernster erscheinen.

Purpura rheumatica

Bei der Purpura rheumatica steht die Gefäßkomponente, durch Endothelschwäche und Kapillarschädigung bedingt, ganz im Vordergrund, während die Blutzusammensetzung normal ist. Die Gelenke werden gern nach kleinen Infekten und zwar dann symmetrisch befallen.

Zur Einweisung kamen in den letzten 10 Jahren (1926 bis 1936) im ganzen nur 2 Kranke, ein 7jähriges Mädchen und ein 67jähriger Patient. Bei beiden Patienten, bei denen erbliche Belastung fehlt, traten diese Purpura rheumatica-Symptome zum ersten Male auf. Draußen waren bei den Patienten einmal nacheinander die beiden Schultergelenke, die zwei Ellenbogengelenke und etwas später in beiden Fällen die beiden Fußgelenke betroffen. Die Gelenke waren angeschwollen, etwas blutunterlaufen und besonders bei dem älteren Patienten sehr schmerzhaft. Eine Fluktuation der Gelenke konnte nicht deutlich nachgewiesen werden.

Petechien traten nur bei dem älteren Patienten an den

bevorzugten unteren Extremitäten in Erscheinung. Kleinere Zahnfleischblutungen traten gelegentlich auf. Einmalige Intestinalblutungen bei dem Mädchen waren wohl durch große Mengen von Spulwürmern, die abgingen, mit verursacht. Gleichzeitig bestanden leichte Blutungen in die Harnwege.

Bei der Klinikaufnahme hatten sich bei dem Kind sämtliche Symptome, auch eine leichte Angina, schon wieder zurückgebildet. Nach 6 Tagen konnte das Mädchen, nur konservativ behandelt, entlassen werden. Bei dem älteren Patienten bestanden noch leichte Schwellungen und starke Schmerzhaftigkeit, besonders der beiden Sprunggelenke bei aktiver und passiver Bewegung. Die Haut zeigte bei ihm an den Oberschenkeln zahlreiche Petechien und an den beiden Unterschenkeln größere Haematome. Das Blutbild war in beiden Fällen, bis auf 13 000 Leukozyten bei dem Kind (Angina), nicht pathologisch. Der Bluthämoglobingehalt sowie die Blutungs- und Gerinnungszeiten zeigten keine Abweichung von der Norm.

Der Klinikverlauf brachte bei dem Patienten erhebliche Besserung der Gelenkaffektionen durch große Salicyl- und Atophandosen nebst Schwefelbädern und Wärmepackungen. Röntgenologisch lagen keine pathologischen Veränderungen vor, sodaß der Patient nach 6 Wochen in gutem Zustande entlassen werden konnte.

Die Prognose der Blutungsübel ist bei keiner jener drei Erkrankungen mit Sicherheit vorauszusagen. Wenn auch die Werlhofsche Erkrankung prognostisch viel günstiger ist als die Haemophilie, so hat doch der tödliche Ausgang eines Falles gezeigt, daß ernste Verlaufsformen auch hier möglich sind. Bei der vasogenen Purpura stehen der großen Ueberzahl der leichten Verlaufsformen, wie auch hier, selten schwere Formen mit haemorrhagischer Nephritis und Invagination gegenüber.

Das Wichtigste zur Vermeidung von Haemorrhagien ist bei den latent schlummernden Erkrankungen die Prophylaxe. Zu vermeiden sind alle schädigenden Noxen, wie Traumen, cariöse Zähne und ganz insbesondere Anginen und sonstige Infektionskrankheiten, weil der Verlauf und Ausgang eines Blutungsübels, wie sich gezeigt hat, von letzteren sehr abhängig ist.

Im allgemeinen reagierte die Werlhofsche Erkrankung

besser auf die Therapie als die Haemophilie. Bei der Haemophilie haben die lokalen Tamponaden mit Adrenalin und Stryphnon nur teilweise gut blutstillend gewirkt. Auch die Applikation von Gelatine, Clauden, Koagulen und Di.-Rinderserum brachten keine überzeugenden Erfolge. Hingegen war mit dem Präparat A. T. 10 eine gute Besserung bei einem Falle erzielt worden. Das Vitaminpräparat Nateina half, gegenüber dem Versagen bei der Werlhofschen Erkrankung, bei der Haemophilie nach langer Darreichung und hohen Dosen die Blutungen seltener zu gestalten und ließ die Resorption der Haematome schneller und gedämpfter verlaufen, während die Blutgerinnung nicht wesentlich beeinflußt wurde. Prophylaktische Nateina-Kuren wären bei der Haemophilie in den für die Haemorrhagien bevorzugten Jahreszeiten zu versuchen.

Sehr schön und fast spezifisch war der Erfolg einer Arsen-Therapie bei einem Werlhof-Fall. Da Arsenkuren sonst nicht durchgeführt wurden, ist es zweckmäßig, Arsen als Therapeutikum beim Morbus maculosus Werlhofii zu verordnen und seine Wirkung nachzuprüfen.

Die Vitaminbehandlung beim Morbus Werlhof mit Vigantol und Nateina hat sich nicht als helfend erwiesen. Ebenso hat eine Di. Rinder-Serumtherapie keine Erfolge gezeigt. Eisenpräparate, Leber gebraten oder als Handelspräparate wirkten günstig auf die Blutneubildung und haben mit dazu beigetragen, die Krankheit zeitlich schneller zu beenden.

Die Bluttransfusionen zeigten bei der Haemophilie, wie bei der Werlhofschen Erkrankung, bei denen sie mehrmals zur Anwendung gebracht werden mußten, daß in ihr das souveräne Mittel zur Beherrschung der Haemorrhagien bei Patienten ohne Infektionskrankheiten und in einigermaßen gutem Allgemeinzustand liegt. Kleine Mengen Blut intravenös oder intramuskulär, noch besser beides kombiniert, brachten die Blutungen sofort zum Stehen. Dagegen haben in 3 Fällen bei 2 Haemophilen und 1 Werlhof-Patienten selbst große und wiederholte Bluttransfusionen keine Erfolge bringen können. Die Ursache lag bei 2 Fällen, wie schon erwähnt, in der nochmaligen Schädigung des schon kranken Organismus durch Infektionskrankheiten, während bei dem 3. Fall, einem Haemophilen, eine spontane Duodenalulcusblutung zum Tode führte.

Eine Milzexstirpation, die von Kaznelson in die Therapie der Werlhofschen Krankheit eingeführt wurde und

gute Erfolge brachte, wurde bei keinem Fall hier durchgeführt. Bei dem einen Patienten, der infolge seiner essentiellen Thrombopenie ad exitum kam, war der Allgemeinzustand für eine so eingreifende Opèration zu schlecht.

Von den 22 Patienten und Patientinnen, die hier besprochen wurden, und die an den 3 geschilderten Blutungsübeln erkrankt waren, kamen im ganzen 4 Patienten durch Infektionskrankheiten und andere Komplikationen, sekundär beeinträchtigt, in der Klinik ad exitum. Die übrigen 18 Erkrankten konnten, nach mehr oder weniger langer Klinikbehandlung, da eine ätiologische Therapie heute noch für jene Blutungsübel fehlt, nur ungeheilt aber wieder in gebessertem und beschwerdefreiem Zustande nach Hause entlassen werden.

Herrn Prof. R. Degkwitz danke ich an dieser Stelle vielmals für das mir überlassene Thema und für die freundlichen Anregungen, die er mir zu dieser Arbeit gegeben hat.

Literatur

1. Prof. R. Degkwitz, E. Rominger u. E. Freudenburg (mit H. Brühl): Lehrbuch der Kinderheilkunde. Jahrgang 1933.
2. Prof. Fr. Kraus u. Burgsch: Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. 13, Jahrg. 1920.
3. Prof. H. Lehndorf: Blutungskrankheiten, Jahrg. 1935.
4. Prof. O. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl., Jahrg. 1923.
5. Prof. M. v. Pfaundler u. Schlossmann: Handbuch der Kinderheilkunde. 4. Aufl., Bd. 1, Jahrg. 1931.

Lebenslauf

Ich, Ludwig Kissel, Sohn des Oberlandwirtschaftsrates Dr. Johannes Kissel und seiner Frau Anna geb. Beickert, wurde am 2. Februar 1913 zu Oppenheim a. Rh. geboren. Ostern 1932 bestand ich am Realgymnasium zu Mainz die Reifeprüfung. Mein medizinisches Studium begann ich im Sommer 1932 in Freiburg i. Br. und bestand dort, nachdem ich vorher 2 Semester in Königsberg studiert hatte, im Winter 1934/35 das Physikum. Weitere 3 Semester verblieb ich dann in Freiburg. Den Rest meines medizinischen Studiums absolvierte ich an der Hansischen Universität in Hamburg.